

⑨日本国特許庁
公開特許公報

①特許出願公開

昭52-110835

④公開 昭和52年(1977)9月17日

発明の数 1
審査請求 有

(全 12 頁)

⑤Int. Cl ²	識別記号	③日本分類	序内整理番号
A 61 K 31/165	ABC	30 G 126.21	7432-44
	ABF	30 G 128.11	7432-44
A 61 K 31/19	ABC	30 G 128.121	7432-44
	ABF	30 G 127.1	7432-44
A 61 K 31/22	ABC	30 H 211	5727-44
	ABF	30 H 23	5727-44
A 61 K 31/24	ABC		
	ABF		

⑤ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

②特 願 昭51-26779

②出 願 昭51(1976)3月11日

②發明者 梅沢浜夫
東京都練馬区豊玉北4丁目23番地

②發明者 竹内富雄

東京都品川区東五反田5-1-11

②出願人 財団法人微生物化学研究会

東京都品川区上大崎3丁目14番23号

②代理人 弁理士 矢野武 外1名
最終頁に続く

発明の名称 ベンズアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療剤

特許請求の範囲

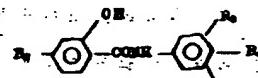
2 次の一般式



〔式中、R₁は水素基、又は-O-O-Z₁（Z₁は低級アルキル基、又はフェニル基を示す）、R₂は水素原子、ヘロゲン原子、低級アルキル基、又はフッ素置換低級アルキル基を示す。R₁及びR₂は水素原子、ヘロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示し、R₁は2'位又は4'位のいずれかに置換した水素基又は低級アルキル基、-O-O-Z₁（Z₁は上記で示すものと同じ意味をもつ）又は-O-O-Z₂（Z₂は水素基又は-O-O-Z₁を示す）で置換されるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療剤。〕

ビスホルムイド誘導体を有効成分として、その1種又は2種以上に不溶性を異用型誘導体を加え又は加えずしてなる免疫疾患治療剤。

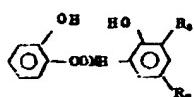
主成分の一般式



〔式中、R₁は水素原子、ヘロゲン原子、トリフルオロメチル基又は低級アルキル基を示し、R₂及びR₃は水素原子、ヘロゲン原子、ニトロ基又は低級アルキル基を示す。R₄は水素基、低級アルコキシ基、-O-O-Z₁（Z₁は低級アルキル基又はフェニル基を示す）にて置換されるベンズアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療剤。〕

ンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第2項記載の免疫疾患治療用。

* 次式



[式中、R1及びR2は水素原子、ハロゲン原子及び炭素数1乃至4の低級アルキル基を示す]で表わされるベンメアニリド誘導体を有効成分として含有する特許請求の範囲第1項の免疫疾患治療用。

* 5' , 5'-ジクロロ-2,2'-ジヒドロキシベンメアニリドを有効成分として含有する特許請求の範囲第4項記載の免疫疾患治療用。

6 免疫疾患治療用が自己免疫疾患治療用である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

7 免疫疾患治療用が多発性硬化症(MS)治療用である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

8 免疫疾患治療用が皮膚アレルギー治療用である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

9 皮膚アレルギー治療用が接触性アレルギー治療用である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

10 投与単位形態あたりの投与量が10~50mgである特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

11 製剤の投与形態が錠剤である特許請求の範囲第10項の免疫疾患治療用。

12 製剤の投与形態がカプセル剤である特許請求の範囲第14項の免疫疾患治療用。

13 製剤の投与形態が注射用である特許請求の範囲第16項の免疫疾患治療用。

16 有効成分のベンメアニリド誘導体を1~20重量%含有する軟膏剤である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

17 有効成分のベンメアニリド誘導体を1~20重量%含有する坐剤である特許請求の範囲第1又は2項記載の免疫疾患治療用。

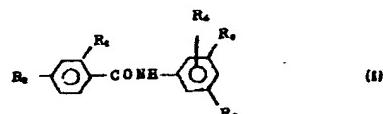
* 明の詳細を説明

本発明は種々の免疫応答抑制作用を有するベンメアニリド誘導体を含む免疫疾患治療用に關し、更に詳しくは免疫学的疾患及び免疫学的反応の與する疾患に対し、治療効果を有するベンメアニリド誘導体を有効成分とする免疫疾患治療用に関するもの。

本発明者は先にベンメアニリド系化合物のうち、ヒステジン脱炭酸酵素の活性を強く阻害するものを見出し、これらの化合物が抗炎症作用を示すことから、医薬としてアレルギー症の治療、胃潰瘍の治療、抗炎症、解熱等の治療用として有効

であることを発見し、これらの製造方法に関する特許として、特願昭47-57365, 48-19899, 48-44922, 48-45990, 48-72451, 48-140111を出願した。

本発明者は上記及び上記以外の化合物を含む一連のベンメアニリド誘導体の薬理作用につき更に検討をおこなった結果、これら化合物のうち次の二式由



[式中、R1は水素基、又は-O-C(=O)-Y(Yは低級アルキル基、又はフェニル基を示す)、R2は水素原子、又は低級アルキル基、フッ素置換低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。R3及びR4は水素原子、ニトロ基、低級アルキル基又はハロゲン原子を示し、R5は2'又は4'位に置換された水素基、低級アルコキシ基、又は-O-C(=O)-Y(Yは上記で示すものと

同じ意味をもつ）、又は-0-0R₆COOHを示す）で示される化合物が強い免疫応答抑制作用を示し、個々の免疫学的反応に伴うアレルギー症状を抑制する効果をもつことを見出した。

従来、多様手術及び自己免疫疾患等の治療に用いられる免疫抑制剤としては、シクロホスフアミド、アザチオプリン、6-メルカブトプリン等の調節作用をもつ化合物が知られ、スマイトマイシン、ヒューロマイシン等の広範囲抗生素質が知られているが、それらの作用は主として細胞免疫に亘るものであり、又対炎症的にはステロイド剤も用いられているが、これらはいずれも長期投与では副作用が認められるため長期の連続投与が必要とされる自己免疫疾患の治療薬としては適当とはいえない。

これに対し本発明の免疫疾患抑制剤の特徴点である一般式Ⅰで示される化合物は、これら公知のものと異なりその作用は細胞免疫に亘るもので

なく、極めて毒性の少ない化合物であって、長期の連続投与を必要とする慢性アレルギー性疾患、特に自己免疫疾患を対象とする薬剤の活性物質として極めて有用であり、本発明剤は活性成分として上記一般式Ⅰで示されるベンズアニリド衍生物、の1種又は2種以上に公用の不活性な薬用担体を加え又は加えない複合物である。

一般式Ⅰで示される化合物の薬理作用は以下の試験結果から明らかにされた。

<実験試験>

本発明の化合物の過延遲アレルギー反応に対する抑制効果は、例えは Lagrange (Lagrange, P. H. et al. J. Exp. Med. 149, 326 (1974)) の方法により、SRBCをアジュバントなしにマウス脾臓足底皮下注射して免疫した後、4日後(即ち免疫後)又は8日後(即ち過延遲アレルギー反応時)に化合物Ⅰに化合物Ⅱを投与

したときの腫脹の程度を比較することにより証明される。以下にその結果を示す。
例えば、第1回はSRBC投与により誘導される過延遲アレルギー反応に対する化合物Ⅰの効果を示し、実験1は免疫時にかける投与結果を、実験2は誘発時にかける投与結果を、左に腫脹内径mm右に絶対投与の結果を示す。第1回に示した様に誘発時(day 4)に化合物Ⅰを投与したものは腫脹及び絶対のいずれの投与でも腫脹抑制が得られ、特にマウス(50-100mg/kg)の投与では完全にこれを阻止した。しかし、免疫時(day 0)に投与してもそれはその抑制は弱いか、又は殆んどみられない。

一般式Ⅰで示される主なる化合物についてその投与量を免疫時及び誘発時に腹腔内投与したときの腫脹抑制率を表す。また、その結果をこの表の足底腫脹の抑制率を第1表に示す。

さて、本発明には後述する1次抗体產生抑制効果もまとめて示されている。

上記の過延遲アレルギー反応に対する抑制作用が非特異的な消炎効果によるものでないことは、カラダニ等に対する強い抑制効果を示すスマイトマイシン、メフェナム酸、インドメタシン等の薬物やマウスを投与した場合、上記過延遲アレルギー反応は殆んど抑制されず、又ロイペプチド、ペプス、ダチズ、キモストクチン等のプロテアーゼ阻害活性を有する物質を投与した場合にも抑制がみられないことが明らかである。

図1表 一般式(1)で示される化合物の免疫活性に対する抑制効果

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	活性試験		1次試験結果	
							免疫アレルギー抑制作用	光吸收波長	免疫活性	免疫抑制作用
23	OH	H	O ₂ H	2'-OCH ₃	H	H	-	-	+	+
24	CH ₃	H	O ₂ H	4'-OCH ₃ , CH ₃	H	H	-	-	+	+
25	OCOC ₂ H ₅	H	O ₂ H	2'-OCH ₃	H	H	-	-	+	+
26	CH ₃	H	H	4'-OCH ₃	H	H	-	-	+	+
27	CH ₃	H	H	4'-OCH ₃	H	H	-	-	+	+
28	CH ₃	H	P	H	4'-OCH ₃	H	-	-	+	+
29	CH ₃	H	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H	-	-	+	+
30	CH ₃	H	CH ₃	H	4'-OCH ₃	H	-	-	+	+
31	CH ₃	H	P	H	4'-OCH ₃ , CH ₃	H	-	-	+	+
32	OCOC ₂ H ₅	CH ₃	H	H	4'-OCH ₃	H	-	-	+	+

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	活性試験		1次試験結果	
							免疫アレルギー抑制作用	光吸收波長	免疫活性	免疫抑制作用
1	OH	H	O ₂ H	4'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
2	OH	H	O ₂ H	4'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
3	OH	H	O ₂ H	4'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
4	OCOC ₂ H ₅	H	O ₂ H	4'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
5	OCOC ₂ H ₅	H	O ₂ H	4'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
6	OCOC ₂ H ₅	H	O ₂ H	4'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
7	OCOC ₂ H ₅	H	O ₂ H	2'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	活性試験		1次試験結果	
							免疫アレルギー抑制作用	光吸收波長	免疫活性	免疫抑制作用
8	OCOC ₂ H ₅	H	O ₂ H	4'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
9	OH	H	O ₂ H	4'-OCH ₃ , CH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
10	OH	H	P	O ₂ H	Cl	Cl	-	-	+	+
11	OH	CH ₃	CH ₃	O ₂ H	Cl	Cl	-	-	+	+
12	OH	H	Br	4'-OCH ₃	Br	Br	-	-	+	+
13	OH	H	Br	2'-OCH ₃	Br	Br	-	-	+	+
14	OCOC ₂ H ₅	H	Br	4'-OCH ₃ , CH ₃	Br	Br	-	-	+	+
15	OCOC ₂ H ₅	H	Br	2'-OCH ₃ , CH ₃	Br	Br	-	-	+	+
16	OH	Br	Br	4'-OCH ₃	Br	Br	-	-	+	+
17	OH	H	P	4'-OCH ₃	Cl	Cl	-	-	+	+
18	OH	Cl	Cl	4'-OCH ₃	Br	Br	-	-	+	+
19	OH	H	Cl	2'-OCH ₃	Br	Br	-	-	+	+
20	OH	H	Cl	2'-OCH ₃	Br	Br	-	-	+	+
21	OH	H	NO ₂	2'-OCH ₃	Br	Br	-	-	+	+
22	OH	H	Cl	4'-OCH ₃	Br	Br	-	-	+	+

更に、本発明による化合物の免疫活性に対する効果は実験的アレルギー性胸骨腫瘍 (BALB/c) に対する強著な免疫抑制効果及び治療効果によっても実証される。即ち、体重約500 g のモルモットに固形物質である癌毒性蛋白 (BP) を誘起抗原として Freund の完全アジンペンドと共に接種すると、10日目よりより強著な体重減少と麻痺症状を呈して死亡するが、BP抗原接種後3日目より21日目まで化合物-1を10mg/モルモット毎日1回腹腔内投与した場合には、5例中1例は全く効せず、他の4例は15~16日目より脱皮解毒をきたしたが間もなく麻痺症状は消失し、化合物-1の投与を中止した後も再発はみられず完全に治癒した。

この結果を第2図に示す。

第2図はモルモットのBALB/cに対する化合物-1の免疫抑制効果を示す図であり、図中◎強い脱皮マヒ、◎弱脱皮マヒ、◎弱脱皮にも及ぶマヒ、◎脱皮死状態、●死亡。PCAはフロイントの完全アジン。

バンド (Pround's Complete Adjuvant), BPは塩基性蛋白を示す。

又、ジニトロクロルベンゼン (DNOB) によって誘起されるモルモットの接触アレルギー反応は、
○ 誘発時に化合物-1を投与することにより有効に抑制される。

モルモットの耳或皮膚面に 10% DNOBアセトン溶液 4ml を散布して感作し、14日後に感作モルモットの脛膜部を摘出し、0.1% DNOBアセトン溶液を散布すると、24時間後に感作部位に紅斑、及び腫脹が現われる。

誘発前 48, 24 及び 85 時間前に化合物-1をそれぞれ 10mg/kg を腹腔内投与し、誘発後 24 時間目の皮膚反応を観察し、次の判定基準により比較した。

15 その結果を第2表に示す。

第2表 DNOBに対する接触アレルギー抑制効果

化合物名	皮膚反応		
	1	2	3
無投与群	+++	+++	+++
-1	+	+	++
-2	+	++	++

+++ 強い発赤と脱毛をともなう強烈

++ 明らかな発赤と軽度の脱毛

+ 軽い発赤

- 無反応

- 変化なし

又、体液性抗体の誘導する接触アレルギーであるマウスの全身性アナフィラキシー試験において、免疫時又は感発時に上記一般式山で示される活性物質を投与すると、アナフィラキシーショック症状の強い抑制効果が認められる。即ち、蛋白アルブミン 100mg を Pround完全アジュバンドと組合し、均一を懸濁液として day 系マウスの皮下に注射し、4ヶ月後以下に以下の試験に供した。

この方法によつて感作されたマウスは、蛋白ア

ルブミン 100mg を腹腔内に投与すると、75~80 分後にショックを示して死亡する。

第3表は化合物-1を免疫時に投与した場合のショック抑制効果を調べ、その結果を示したものである。

第3表は代表的な化合物について感発時に投与した場合の結果を示す。

第3表(1) マウスのアナフィラキシーショック抑制効果

化合物-1 の投与量	感 発 時 間					
	1	2	3	4	5	6
0.25mg/マウス	18	21	22	SV	SV	SV
1.0mg/マウス	22	23	30	SV	SV	SV
効果区	16	25	27	30	33	37

(2) 化合物-1を免疫時に腹腔内投与

化合物名	感 発 時 間				
	1	2	3	4	5
-3	SV	SV	SV	SV	SV
-2	18	15	SV	SV	SV
-12	SV	SV	SV	SV	SV
-27	SV	SV	SV	SV	SV
効果区	19	18	18	30	SV

第3表(2) 化合物を感発時及び 65 時間に 100mg/マウス腹腔内投与
SVはショック致死したマウス数はショック抑制
率を示す。死亡までの時間も示す。

第3表(3) 及び(4) 示す様に、対照群がいずれも感発注射後にはじめショック症状を示して死亡するのに對し、一般式山の化合物を投与したもののはいずれも高い生存率を示している。

又、一般式山で示される化合物はモルモットを用いた皮膚内アナフィラキシー (PAO) の抑制作用を示す。即ち、蛋白アルブミンと Pround完全アジュバンドを組合したものと混ぜてモルモットを免疫し、得られた抗血清を用いて PAO 反応に対する化合物への作用を検討した。各標的の抗血清を 100μlずつ正常モルモット皮内に投与し、同時に 500μg/kg の化合物-1を腹腔内に投与した。4時間後、5% の蛋白アルブミンとエダアンスブルー試薬を腹腔内に注射し、30分後抗血清注射部位の青色斑の大きさをノギスで測定した。10μl の青色

度を示す抗血清の最大稀釈率を end point とすると、第 4 表に示す各化合物 -1, -2, -12, -27 を投与したセルモットで PCA 反応の抑制がみられた。

第 4 表 セルモット PCA 抑制効果

化合物名	抗血清の最大稀釈率		
	経口投与 (100mg/kg)	腹腔内投与 (50mg/kg)	
		実験 1	実験 2
対照品	1060	1024	1558
-1	548	64	515
-2	736		
-12	548		
-27	284		

一般式Ⅰで示された化合物の 1 次抗体産生に対する抑制作用は、例えば、羊の脾血球 (SRBC) を抗原として ddY 系マウスに脳膜内注射して免疫を施し、同時に一般式Ⅰで表わされる活性物質を腹腔内注射又は経口投与し、4 日後にその脾細胞を取り出し、その抗体産生細胞数を測定することにより説明される。

特開昭52-110835(6)

即ち、SRBC10⁶個をマウスに静注して免疫を施し、同時に 1mg, 0.25mg, 0.0625mg, 0.0156mg/マウスの各量の化合物 -1 (第 1 表参照) を腹腔内注射して 4 日後、脾細胞の抗体産生細胞数を Jerne の方法により検討した。

その結果は第 1 図に示すように、各量の化合物 -1 の投与により抗体産生細胞数の減少を示し、マウスの SRBCに対する 1 次抗体産生の抑制がみられた。しかし、同様の方法による 2 次免疫時の抗体産生抑制効果は化合物 -1 においては認められない。

第 5 図は、マウスの 1 次抗体産生に対する化合物 -1 の抑制効果を示すグラフであり、化合物 -1 を投与しない場合の抗体産生細胞数 (162×10³ 細胞) を 100 とし、化合物 -1 の各投与量に対する抗体産生細胞数の比率で示した。投与量の増加につれて抑制の増加が予測される。更に Mishell, Dutton (J. Immunol. 126, 423 (1967)) の方法によるマウス

脾細胞培養を用いた *in vitro* の 1 次抗体産生系において、化合物 -1 の添加により抗体産生細胞数は著しく減少するが、培養系中の有核細胞数及び Viable cell count には減少がみられないことから上記の抗体産生抑制は細胞毒性によるものではないことが確認された。

第 1 図に一般式Ⅰで表わされるベンズアニリド衍生物をそれぞれ 1mg/マウス腹腔内に投与し、上記の方法により求めた 1 次抗体産生抑制率を示す。

<毒 性 >

本発明の化合物の毒性は一般に基質強く、これらの化合物をマウスの腹腔内に 1 回投与した際の急性毒性 (LD_{50}) はいずれも 1000mg/kg 以上である。 LD_{50} 代表的な化合物について LD_{50} 値を示すと次の通りである。

化合物名	LD_{50} (mg/kg)
1	2400
2	2500
6	2600
7	>3600
12	1100
13	1280
15	2200
19	1800
28	1550
25	2500
27	>5000
28	2800
29	2500
30	2400

化合物 -1 のマウス経口投与では、 LD_{50} 5600mg/kg 以上ラットを用いた場合は、腹腔内投与 2200mg/kg、経口投与では 4200mg/kg 以上で毒性は極めて少ない。又、化合物 -1 及び化合物 -2 をラットに対し、経口及び腹腔内投与で 125, 50, 200mg/kg、それぞれ 1ヶ月連続投与した場合にも異常は全く認められなかった。

前述の薬理試験のうち、セルモットの実験的ア

特開昭52-110835(7)

血抑制がみられる。前述の薬理試験における化合物-1の投与時期と抑制効果の関係からみて、この化合物の免疫応答に対する抑制作用はおそらくその細胞膜に対する特異的な使用に基づいて、原作リンパ球と抗原の結合、又は細胞膜（マストセル等）と抗体との結合の段階等を阻害することによるものと予想される。

BAB、その他の過延性アレルギーに関する薬理試験の結果から、本発明による化合物が過延性アレルギー反応が主たる発症の根柢と考えられている自己免疫疾患、例えばリタマチス、慢性腎臓リウマチ、全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬皮症、多発性硬化症、アレルギー性青炎、先天性溶血性貧血、慢性白血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肺部多発性動脈炎及び皮膚筋炎等に対しても、有効な治療薬としてその効果を発揮する。また本発明によると、化合物-1を投与し得る可能性が明らかにされた。更に、本発明によると、化合物-1は、化粧品、化学会社、皮革及び合成

アレルギー性蕁瘍性炎（BAB）は自己免疫疾患の一つと考えられ、人にかかる多発性硬化症（MS）との関連性が予想されているモデル疾患である。

5 メタルカブトブリン及びシクロフォスファミド等の公知の免疫抑制剤は中用量に近い投与量でBABの発症を抑制するが、投与中止後に潜伏期間を経て再発するとが知られている。

本発明の一式並で示わされる化合物は、BABに対し強い発症抑制及び治療効果を示し、投与中止後も再発がみられない。また公知の免疫抑制剤の標を細胞膜性をもたないため、長期の過延性反応によっても直接を遮断作用をうける恐れのない化合物であって、MS等の自己免疫疾患に対する本物的な治療薬として極めて有用なものであると考えられる。

一般式並で示される化合物は強い細胞膜安定化作用をもち、特に化合物-1は赤血球の加熱溶血試験でメフェナム酸、インドメタサンと同等の能

力によって既に述べた細胞アレルギー及び多様免疫にかかる細胞反応の抑制又は予防にも効果を示すものである。

又、一般式並で示される化合物はそのヒステジン脱炭酸酵素の阻害作用に基づく抗炎症作用だけでなく、細々の臨時症のアレルギー疾患、例えば気管支喘息、結膜炎、蕁瘍性皮膚炎、ラン麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性青炎等の治療薬として有用を東西と考えられる。

本発明の新しい薬用は、免疫生物学的によっておこる即時型及び過延性アレルギー疾患、特に自己免疫疾患に対して適用され、活性物質として前記一般式並で示されたベンズアミド等の化合物の1種又は2種以上を含むものである。本発明の免疫疾患治療剤は、固体又は液体の医薬用固体と混合して調製され、経口投与又は非経口投与することができる。経口投与用の固体組成物は圧縮錠剤、カプセル剤、液剤剤、溶液剤及びトローテ剤を包

含する。これら固体組成物を開封するには、前記一般式並で示される化合物の1種又は2種以上を、例えば乳糖、シロ糖、ソルビト、マンニト、デンプン、炭酸カルシウム、アミロベクチン、セルロース等の固体の標を粉末状体と混合し、必要に応じ適当な着色料、結合剤等の補助剤を添加することが出来る。又、前記化合物-1を、前記の化合物又は供試水溶ナトリウム等の塩基性緩衝液を加え大容量に酸性緩衝液を施したものは、肺管からの吸引を向上させる効果がある。

経口投与用液体組成物は、例えば、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール等の通常使用される不活性溶媒を含む乳剤、溶液剤、懸濁剤及びシロップ剤を包含する。又、これらの液体組成物は、前記化合物-1を、前記の化合物にあたって適度な緩衝液、酸化剤、甘味料、香料、防腐剤等を使用することが出来る。注射剤としての適用は、前記化合物-1を、前記の化合物は被用として該自滅菌水が用いられるが、本発明の化合物は一般的に無毒性的のため、エタノール、ブ

ロビレンタリコール、もしくは生体内で発現的に作用しない脂肪族アミン類、例えば、モノエタノールアミン、ジュタノールアミン、トリエタノールアミン等のアミンアルコール類、又はタルカミン、ヨーナルタルカミン、グルコサミン及びメチルグルコサミン等の糖アミン類を加えて溶解することが出来る。注射用脂質体は同様に適当な液状被状相体を加えて通常の脂質注射剤の製法により調製し、これら注射用脂成物は、例えば、分散剤、緩溶化剤、無毒化剤、安定化剤の如き慣用の補助剤を加えて処方され、注射用脂質又は注射用脂質体として既往条件下に調製し、密閉アンプル又は瓶に充填される。

非経口投与用の薬剤としては、注射剤以外に坐剤及び軟膏剤が含まれる。前者はカカオ脂、ラクリン脂、イムヘクゼン等の慣用の基剤を用い、必要に応じ界面活性剤、保存剤、その他の補助剤を加え、本発明の活性物質の微粉末と混合して成膜されしもしくは20~500mg、毎日もしくは2~3日おきに投与するのが適当である。注射剤は、筋肉内注射が好ましいが、必要に応じ皮下、静脈内又は固形経路による投与も選用しうる。1日当たりの投与量は20~500mgが適當で、2~3回に分けて投与することも出来る。軟膏剤は接触アレルギー及びシンスケ、湿疹等のアレルギー性皮膚炎の治療及び発症の予防に用いられ、活性物質として1~20%、好ましくは2~10%を含む様に適当な基剤と混合したものを行い、直接患部に施す。

自己免疫式山で示されるベンズアニリド脂質体は公知の方法により容易に調製することが出来る。例えば、サリチル酸脂質体のカルボキシル基を脱ヘロゲン体となし、ビリジン、ヨウ素ナトリウム又はトリエチルアミン等の存在下に不活性ガス中で所調のアニリン脂質体と結合させることにより、目的のベンズアニリド脂質体が得られる。又、サリチル酸脂質体を脱ヘロゲン体とすること

本発明に基づく医療用脂成物中の活性物質の合量は、使用条件に応じて異なることが出来、必要なならば所調の油吸収剤が得られる様を比率を制限しなければならない。投与量及び投与回数は投与される疾患の種類、症状、投与経路、患者の年令及び体重等の条件に基づいて決定される必食があるが、一般に致死的な経過をとる自己免疫疾患の治療に用いる際には比較的長期の連続投与を必要とし、経口投与又は坐剤で処置する場合の1日当たりの投与量は活性物質とし成人患者で10~500mg、

なく三塩化鉄、又は塩化チオニル等の脱水存在下に直鎖アニリン誘導体と反応させることにより、調製することも出来る。

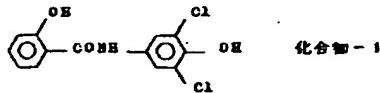
これらの反応において、サリチル酸脂質体又はその脱ヘロゲン化物の2位が水酸基である場合はアセチル基等で保護したのち結合することが好ましく、反応後必要に応じ常法により脱保護を行うことが出来る。

上記の方法によって得られたベンズアニリド化合物の水酸基は必要に応じカルボン酸、又は脱ヘロゲン化物を適当な脱水剤又は脱ヘロゲン化剤の存在下で反応させ、エステル化することが出来る。

以下この実験例を示す。

[実験例1]

3', 5'-ジクロル-2', 4'-ジヒドロキシベンズアニリドの調達法



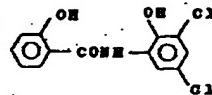
アセチルサリチル酸 258 g と塩化デオニル 10 g を加え 35°C で一夜搅拌した後、過剰の塩化デオニルを減圧除去し、その残渣を 10 mL のアセトンに溶解し、アセチルサリチル酸塩化物のアセトン溶液を調製する。

2, 6-ジクロル-4-アミノフェノール 437 g をアセトン 30 mL に溶かし、ビリジン 0.5 mL を加え、この溶液を搅拌しながら、400 mL のアセチルサリチル酸より調製した塩化ドライドのアセトン溶液を滴下する。反応液を減圧濃縮し、残液に酢酸エチルを加えて溶解し、水、ついで 1 焦足硫酸水溶液で洗浄した後、酢酸エチルを減圧除去し、残液にメタノール、2 焦足水酸化ナトリウム水溶液各 1 mL を加え、数時間搅拌し、しかる後、2 焦足硫酸水溶液で酸性になると沈殿が析出する。アセトナー水系で再結するととにより、5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアミドの白色斜状晶 942 g を得る。この 100 g 当たり 217~219

g の收率である。

【実験例 2】

5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアミドの製造法



化合物-2

4-アミノ-2, 6-ジクロルフェノール 170 g 並びに、ヨードメチルアミニン 25 mL をアセトン 50 mL に溶解し、3~5°C に冷却したのち、アセチルサリチル酸 172 g より実験例 1 の方法で調製した塩化ドライドのアセトン溶液を滴下する。

反応液を減圧濃縮し、残液を 2 焦足水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加え温浴で搅拌し、酢酸エチル化を行ったのち、酸性液として生成する沈殿物を分離し、酸性液で脱色後、アセトナー水系で再結るととにより、5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアミドの白色斜状晶

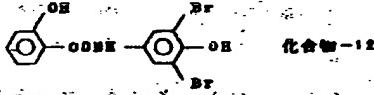
149 g を得る。

收率 49%

M.p. 222~223°C

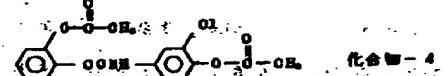
【実験例 3】

5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアミドの製造法



【実験例 4】

2, 4'-ジアセチルオキシ-5', 5'-ジクロルペンゼンアミドの製造法



化合物-4

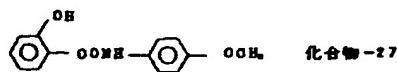
実験例 1 で得られた 5', 5'-ジクロル-2, 4'-ジヒドロキシベンズアミド 4 g を溶解した無水酢酸 50 mL を加え、搅拌しながら氷硫酸 5 滴を加え、3~5°C で一夜間反応を行う。反応後、水水 500 mL 中に反応液を注入し、析出する白色の沈殿物を採取し、水洗、無水酢酸メタノールで再結晶すると 2, 4'-ジアセチルオキシ-5', 5'-ジクロルペンゼンアミドの白色斜状晶 345 g を得る。この 100 g 当たり 154~156 g で收率は収率は 73.9% である。

收率 70%

M.p. 182~187°C

〔実験例5〕

2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアミドの製造法

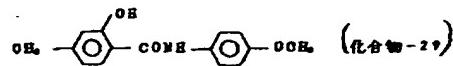


4-アニシジン 54g、ヒリシン 45g を 200ml のアセトンに溶解し、直温で搅拌下にアセナルアリル酸5gから調製した酸クロライド溶液を滴下し、更に1~2時間搅拌して総合を完了する。

以下実験例1と同様の操作により目的とする2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアミドが得られる。収用量 42g (収率 82%)、融点 142~143°Cである。

〔実験例6〕

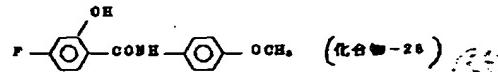
2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベンズアミドの製造法



4-メチルアセナルアリル酸5gを常温に上り酸クロライドとした後、200mlのアセトンに溶解する。一方、4-アニシジン 52g、ジメチルアニリン 5gを 100mlのアセトンに溶解し、冰浴搅拌下に前記アセトン溶液を滴下し、更に1~2時間搅拌する。反応液を減圧蒸発して残渣を酢酸エチルに溶解し、実験例1と同様の操作により目的とする2-ヒドロキシ-4-メチル-4'-メトキシベンズアミドが得られる。収用量 33g (収率 66%)、融点 105~106°Cである。

〔実験例7〕

4-ブロム-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアミドの製造法



4-ブロム-2-ヒドロキシ-4'-メチルアリル酸5gとジメチルアニリン 45gをアセトン 125mlに溶解し、前記アセトン溶液を冷却搅拌下に滴下する。更に2時間搅拌した後、アセトンを減圧留去し、2M-NaOH 50mlを加え室温で一夜搅拌し、2M-HClでpH 4以下に調整する。生成する沈殿を分離し、ベンゼン-二クロロメタンから再結晶することにより目的とする4-ブロム-2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンズアミド 42gを得る。(収率 63%) 融点 100~105°Cである。

以下実験例として本発明の先投疾患治療剤の組みの組成の製造例を示す。

〔II〕カプセル剤

経口投与に適用されるカプセル剤は、例えば次の様な組成で活性物質A.II (本発明の一般式中の化合物以下同じ)と賦形剤と共に混合し

硬セラチンカプセルに充填することにより調製しうる。

A.I	50mg
乳糖	150mg
デンプン	40mg
タルク	40mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

固形剤

圧縮錠剤は、例えば次の様な配合組成で均一に混合し、通常の錠剤製造法により調製する。必要に応じ適当な崩壊性及吸湿性賦形剤を加えることができる。

A.I	100mg
Na ₂ HPO ₄	100mg
アビセル	75mg
デンプン	50mg
タルク	7mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

CMG 1mg 1-Tablet (1.5mg)

四 液射液

水に難溶性の活性物質(A.I.)は、通常を有機アミンを加えて可溶化しうるが、プロピレンジコール等のアルコール類を併用することで可能であり、この場合には有機アミンの必要量を減少することが出来る。例えば、次の組合配合組成で通常の液射液の製法により調製しうるが、液体は空気殺化をうけ、着色しやすいため塗装後真下に放置後、アンプルに充填する。

A.I. 20% (W/V)

エーテルジルガミン 50g

ベンジルアルコール 10g

高級酸ソーダ 0.2g

注射用蒸留水 100%

注射用蒸留水 全量100ml

五 敷膏剤

ワセリン又はプラスチベース等の活性剤及び親水軟膏、吸水軟膏又は親水ワセリン等の乳

特開昭52-110835 (11)

活性軟膏基剤に活性物質(A.I.)の液状粉末を加えて均一に混合して調製される。

A.I. 5% (W/V)

軟膏基剤 95%

六 膜・糊

カカオ脂、カララン脂、イムヘクゼン等、通常の糊類技術的に使用しうる基剤と活性物質(A.I.)の液状粉末を均一に混合し、調製する。

例えば次の様な組成で通常の糊類の製造によって調製しうるが、必要に応じ基剤を保存料等を加えることが出来る。

A.I. 5% (W/V)

カカオ脂 65%

さらし蜜ロウ 15%

スマルタン400(糊化油) 5%

水 15%

図面の簡単な説明

第1図はERGO接種により誘発される毒死菌アレ

ルギーの抑制に及ぼす化合物1の影響、縦軸は24時間後、マウス足底腫脹(XL1mm)を示し、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の濃度内包及び経口投与量を示す。第2図はモルモットによるRAR(実験的アレルギー性脚腫瘍炎)に対する化合物1の炎症抑制効果を示す図、図中、○は弱い抗炎原、◎は弱い抗原、●は弱いにも及ぶ原、●は強烈抗炎原、●は死亡を示し、POAはFreund'sの完全アジンバンドを、DPは遮断性蛋白を示す。第3図は本発明の化合物1がマウスの1次・抗体産生に及ぼす影響を示す。グラフ縦軸は抗体産生の量、横軸はマウス1匹当たりの化合物1の濃度内包量を示す。

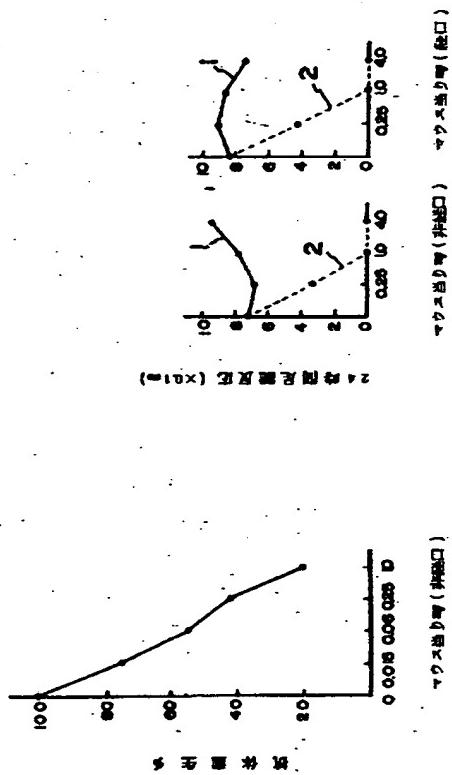
発明出願人

財團法人 生物化学研究所

代 表 人

矢野 勝 夫

(外名)



試験区分の結果日数	9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
試験区分	BPSmc及びPCA 接觸 新規、化合物-1 10%を3~21日前 毎日腹腔内注射
性別	◎ ないと想定 ◎ 内皮炎 ハニ ルギアヒ 正 ◎ ないと想定 ◎ 前庭にハニ ルギアヒ アヒ

特開昭52-110835 (14)

第1頁の続き

②発明者 高松旦

横浜市戸塚区保野町1403番地ド

リームハイツ7棟206号

森俊朗

藤沢市善行3の6の6

同

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.